AVERTISSEMENT: La Pharmacie tient en stock différents médicaments étrangers dont la notice d'information n'est pas forcément en français. Afin de faciliter l'utilisation de ces produits, nous mettons à disposition ci-après une notice à but d'information en français sans valeur légale. Les informations sont reproduites sans modifications de sources diverses et concernent soit le produit en stock, soit un produit similaire disponible sur le marché français.

Pour plus d'informations, veuillez consulter l'Assistance pharmaceutique au 31 080.

Produit HUG : DOXYCYCLIN® amp 100mg=5ml (1 x 5)

DCI : doxycyclin

Code article : 424427

Provenance : Allemagne

Produit similaire : VIBRAVEINEUSE® amp 100mg = 5ml

Source d'information : Compendium (consulté le 07.2014)

La pharmacie des HUG décline toute responsabilité en cas d'utilisation des informations disponibles sur son site internet hors des HUG

Vibraveineuse®

Pfizer AG

Composition

Principe actif: doxycyclinum ut d. hyclas.

Excipients: magnesii chloridum, ethanolaminum, polyvidonum K 17, aqua q.s. ad solutionem pro 5 ml.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

1 ampoule de 5 ml contient 100 mg doxycyclinum (ut d. hyclas).

Indications/Possibilités d'emploi

Indications cliniques (à condition que l'agent pathogène soit inclus dans le spectre d'activité antimicrobienne de la doxycycline).

Infections des voies respiratoires

Pneumonies: pneumonie lobaire et bronchopneumonie, dues à des germes sensibles à la doxycycline.

Autres infections de la sphère ORL et des voies respiratoires

Pharyngite, amygdalite, otite moyenne, bronchite et sinusite.

La pénicilline est l'antibiotique de première intention pour le traitement des infections des voies respiratoires supérieures provoquées par un streptocoque bêta-hémolytique du groupe A et pour la prévention du rhumatisme articulaire aigu.

Infections des voies urinaires et génitales

Pyélonéphrite, cystite, urétrite, urétrite non spécifique (urétrite non-gonococcique, lymphogranulomatose vénérienne). Dans les infections à gonocoques, Vibraveineuse est indiqué comme antibiothérapie de soutien pour traiter des co-infections suspectées ou établies à Chlamydia trachomatis.

Infections gastro-intestinales

(Voir spectre antimicrobien *in vitro*)

Vibraveineuse est indiqué pour le traitement du choléra.

Infections de la peau et des tissus mous

Impétigo, furonculose, phlegmon, abcès, plaies traumatiques ou post-opératoires infectées, paronychie. Lors du traitement des infections des tissus mous par Vibraveineuse, on appliquera simultanément les mesures chirurgicales qui s'imposent.

Infections ophtalmiques

Vibraveineuse est indiqué lors de trachome, même si - comme le révèle l'examen par immunofluorescence - le germe pathogène ne peut pas toujours être éliminé.

Borrélioses, maladie de Lyme

Maladie de Lyme aux stades I et II, c'est-à-dire avec manifestations cutanées, manifestations articulaires passagères et manifestations neurologiques passagères et limitées au visage. Maladie de Lyme aux stades II et III chez les patients présentant une allergie connue aux bêtalactamines.

Fièvre récurrente à tiques et typhus à poux

Vibraveineuse est indiqué pour le traitement de la fièvre récurrente à tiques (due à Borrelia recurrentis) et du typhus à poux (dû à Rickettsia prowazekii).

Leptospirose

Vibraveineuse est indiqué pour le traitement de la leptospirose.

Autres infections

Psittacose, prostatite, granulome inguinal (dû à Calymmatobacterium granulomatis), syphilis, pian et angine de Vincent. Paludisme dû à un Plasmodium falciparum résistant à la chloroquine.

Lors *d'amibiase intestinale* aiguë, Vibraveineuse peut s'avérer utile en complément des amœbicides.

Les recommandations officielles pour un usage mesuré des antibiotiques doivent être respectées, en particulier les recommandations d'utilisation destinées à empêcher la prolifération d'une résistance aux antibiotiques.

Posologie/Mode d'emploi

Remarque: il faut éviter l'administration rapide du produit. La durée d'une injection i.v. ne doit pas être inférieure à 2 minutes pour 100 mg de doxycycline.

On aura recours au traitement par voie parentérale seulement si la voie orale est contre-indiquée. Le traitement devra être poursuivi par voie orale aussi rapidement que possible. En effet, une administration intraveineuse de longue durée peut provoquer une thrombophlébite.

La posologie et la fréquence d'administration de Vibraveineuse (100 à 200 mg/jour) diffèrent de celles de la plupart des autres tétracyclines (1 à 2 g/jour). Un dépassement des doses recommandées peut mener à une augmentation de l'incidence des effets secondaires. Le traitement devrait être poursuivi pendant au moins 24 à 48 heures après diminution des symptômes et de la fièvre. Dans les infections à streptocoques, le traitement doit être conduit pendant au moins 10 jours pour prévenir l'apparition d'un rhumatisme articulaire aigu ou d'une glomérulonéphrite.

Posologie usuelle

Adultes: chez les adultes, la posologie usuelle (administrée en une ou deux perfusions) est de 200 mg le premier jour, puis de 100 à 200 mg par jour les jours suivants.

Les *enfants de plus de 8 ans* et pesant jusqu'à 50 kg recevront au premier jour 4 mg/kg de poids corporel, puis de 2 à 4 mg/kg de poids corporel par jour – selon le degré de sévérité de l'infection – les jours suivants, la dose pouvant être perfusée en 1 ou 2 fois. Les enfants de plus de 50 kg recevront la dose habituelle pour les adultes.

Enfants de moins de 8 ans: il est déconseillé d'administrer Vibraveineuse à *des enfants de moins de 8 ans*, car l'expérience clinique pour ce groupe d'âge est insuffisante.

(Voir aussi sous *Mises en garde et précautions*).

Instructions spéciales pour le dosage

Annexite (pelvic inflammatory disease "PID")

100 mg de doxycycline i.v. toutes les 12 heures; ajouter 2 g de céfoxitine i.v. toutes les 6 heures, ou 2 g de céfotétane (Cefotan) i.v. toutes les 12 heures, pendant au moins 4 jours et au moins sur les 24 à 48 heures qui suivent une amélioration de l'état du patient. Ensuite, 200 mg de doxycycline par jour, par voie orale en 2 prises, le traitement devant durer au moins 14 jours.

Le traitement de toutes les *infections dues à un streptocoque bêta-hémolytique du groupe A* doit être poursuivi pendant au moins 10 jours.

Maladie de Lyme

Stade I: 100 mg de Vibraveineuse 2× par jour sur 10 - 14 jours.

Stade II et III: 200 mg de Vibraveineuse 2× par jour.

Paludisme (souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine): 200 mg/jour pendant au moins 7 jours. En raison de la gravité potentielle de l'infection, veiller à administrer un schizonticide à action rapide - par exemple de la quinine - en association à Vibraveineuse. Les recommandations thérapeutiques relatives à la quinine varient selon la région géographique.

Traitement du choléra chez l'adulte: une dose unique de 300 mg.

Traitement de la leptospirose: 100 mg de Vibraveineuse 2× par jour pendant 7 jours.

Contre-indications

Vibraveineuse est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la doxycycline, à l'un des excipients de Vibraveineuse ou aux tétracyclines, et chez les patients atteints de myasthénie grave.

Vibraveineuse contient de la polyvinylpyrrolidone (PVP; K-17) comme solvant. Etant donné que l'élimination de la PVP peut être réduite dans une certaine mesure chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, Vibraveineuse ne devrait être administré à ces patients qu'avec prudence. Les patients insuffisants rénaux devraient, si possible, recevoir la doxycycline par voie orale.

Quelques rapports signalent que divers produits contenant de la PVP passent la barrière placentaire. Le métabolisme de la PVP chez le fœtus et le nouveau-né n'étant pas suffisamment connu, Vibraveineuse ne devrait pas être administré à des nouveau-nés ou à des femmes enceintes (voir également sous *Grossesse, allaitement*).

Mises en garde et précautions

Utilisation en pédiatrie

Il est déconseillé d'administrer Vibraveineuse à des enfants de moins de 8 ans, car l'expérience clinique pour ce groupe d'âge est insuffisante.

Comme les autres tétracyclines, Vibraveineuse forme un complexe stable avec le calcium présent dans tous les tissus osseux. Chez des prématurés ayant reçu toutes les 6 heures 25 mg/kg de poids d'une tétracycline per os, on a observé un ralentissement de la croissance du péroné, phénomène qui a disparu après l'arrêt du traitement.

Odontogenèse

L'emploi d'antibiotiques du groupe des tétracyclines durant la période de formation des dents (deuxième moitié de la grossesse, petits enfants et enfants jusqu'à l'âge de 8 ans) peut entraîner une coloration (jaune-grise-brune) persistante des dents. Cette réaction s'observe plus souvent après un traitement prolongé, mais peut aussi se manifester après des traitements répétés de courte durée. On a également signalé une hypoplasie de l'émail dentaire. Il ne faudrait donc pas prescrire Vibraveineuse à ce groupe de patients, à moins qu'on ne dispose pas d'autres antibiotiques efficaces ou qu'ils soient contre-indiqués.

Précautions générales

Dans de rares cas, on a observé, après une injection intraveineuse, une réaction anaphylactique aiguë, caractérisée par un collapsus, des douleurs thoraciques et une chute de la tension artérielle. Il faut alors arrêter l'administration de Vibraveineuse et administrer des amines vaso-actives, des antihistaminiques, des corticostéroïdes et au besoin de l'oxygène.

Après l'administration de doses thérapeutiques, on a observé chez certains enfants en bas âge un bombement des fontanelles, et chez certains adultes une hypertension intra-crânienne bénigne. Ces anomalies ont disparu rapidement après l'arrêt du médicament.

Des colites pseudomembraneuses, de légères à potentiellement mortelles, ont été observées avec pratiquement toutes les substances antibactériennes y compris la doxycycline. Il est important de considérer cette possibilité diagnostique chez des patients souffrant de diarrhées après l'administration d'antibiotiques. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme intestinal sont contre-indiqués en cas de colite pseudomembraneuse.

Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (CDAD) ont été observées avec quasiment tous les principes actifs antibactériens, y compris la doxycycline. Leur sévérité peut aller de diarrhées légères jusqu'à une colite d'issue fatale. Le traitement par des agents antibactériens modifie la flore colique normale, ce qui entraîne un envahissement par *C. difficile*.

Le *C. difficile* produit les toxines A et B qui contribuent à la pathogenèse de la CDAD. Les souches de *C. difficile* hyperproductrices de toxines sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité accrues, car ces infections peuvent être résistantes aux traitements antimicrobiens, ce qui dans certaines circonstances nécessite une colectomie. Une CDAD doit être envisagée chez tous les patients présentant une diarrhée post-antibiotique. Il faut procéder à un recueil soigneux de l'anamnèse car des cas de CDAD ont été décrits plus de deux mois après le traitement antibiotique.

En cas de forte diarrhée, les inhibiteurs du péristaltisme sont contre-indiqués.

L'utilisation d'antibiotiques peut parfois entraîner une croissance exagérée de germes non sensibles (mycoses, colite pseudomembraneuse). Un contrôle régulier du patient est donc indispensable. Lors de l'apparition d'un germe résistant, suspendre l'administration du médicament et instaurer un traitement adéquat.

Une photosensibilisation a été observée chez certains patients en cours de traitement par des tétracyclines, dont la doxycycline.

Chez ces patients, une irradiation solaire ou ultraviolette provoque un coup de soleil marqué, accompagné rarement d'une atteinte des ongles (décollement et coloration des ongles). Les patients devront être informés de cette réaction possible aux tétracyclines dans l'éventualité où ils s'exposeraient au soleil ou aux rayons ultra-violets. Le traitement doit être interrompu aux premiers signes d'érythème.

L'effet anti-anabolisant des tétracyclines peut provoquer une élévation de l'urée sanguine. D'après l'expérience acquise à ce jour, cet effet anti-anabolisant ne se produit pas chez les insuffisants rénaux auxquels on administre Vibraveineuse.

Rarement, on a observé des troubles de la fonction hépatique. Ces manifestations apparaissent aussi bien après l'administration orale que parentérale de tétracyclines, y compris de doxycycline.

L'administration de doxycycline à des patients atteints d'une altération sévère de la fonction hépatique doit être faite avec prudence.

Lorsqu'au cours du traitement d'une maladie vénérienne, on suspecte l'existence simultanée d'une syphilis, on prendra toutes les mesures diagnostiques appropriées, y compris l'examen microscopique sur fond noir; des tests sérologiques seront effectués tous les mois, pendant au moins 4 mois.

Lors d'un traitement à long terme, un contrôle périodique des systèmes organiques s'impose (examens de laboratoire: surveillance de l'hématopoïèse, de la fonction rénale et de la fonction hépatique).

Les infections à streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A doivent être traitées pendant au moins 10 jours.

Interactions

Le traitement simultané par des agents chélateurs administrés oralement (Al^{3+}, Fe^{3+} et autres) peut diminuer de manière significative la biodisponibilité de la doxycycline administrée par voie intraveineuse. Dans une étude menée avec 6 volontaires, l'administration simultanée d'hydroxyde d'aluminium a provoqué une baisse de l'AUC de 91 à 64 mg x h/l. L'explication la plus plausible de cette baisse est l'existence d'une interaction entre les ions d'aluminium et l'absorption de la doxycycline au niveau du cycle entérohépatique.

Des allongements du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients sous warfarine et sous doxycycline. Les tétracyclines peuvent diminuer l'action de la prothrombine plasmatique; il peut donc s'avérer nécessaire de réduire la dose d'anticoagulant des patients qui reçoivent ce type de médication.

La doxycycline peut renforcer l'effet des sulfonylurées.

L'action des médicaments bactériostatiques peut interférer avec celle des médicaments bactéricides; il faut donc éviter en règle générale (exceptions, voir *Posologie / mode d'emploi*) d'administrer de la doxycycline en même temps qu'un médicament bactéricide.

L'antibiotique rifampicine, les agents inducteurs de la classe des barbituriques et d'autres médicaments à effet anticonvulsivant comme la carbamazépine, la diphénylhydantoïne et la primidone tout comme l'abus chronique d'alcool peuvent accélérer la dégradation de la doxycycline dans le foie par induction enzymatique, de sorte qu'une concentration thérapeutique efficace de doxycycline ne peut être atteinte avec une posologie habituelle.

Des lésions rénales fatales ont été rapportées après utilisation concomitante de tétracycline et de méthoxyflurane.

L'utilisation concomitante de doxycycline et de ciclosporine A peut augmenter l'effet toxique de l'immunosuppresseur.

L'utilisation concomitante de théophylline et des tétracyclines peut augmenter le risque d'effets indésirables au niveau du système gastro-intestinal.

Eviter d'entreprendre un traitement par la doxycycline peu avant, pendant ou après un traitement de l'acné par l'isotrétinoïne, car ces deux médicaments peuvent, dans de rares cas, entraîner une augmentation réversible de la tension intracrânienne (pseudotumeur cérébrale).

Un traitement concomitant par une tétracycline peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux.

Grossesse/Allaitement

(voir aussi *Mises en garde et précautions / Utilisation en pèdiatrie / Odontogenèse*)

Grossesse

L'emploi de Vibraveineuse chez les femmes enceintes n'a pas été étudié. Cependant, il existe des indices évidents de risque pour le fœtus humain.

Le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue (voir aussi *Contre-indications* et *Mises en garde et précautions / Utilisation en pédiatrie*).

Pendant la grossesse, un risque accru de lésions hépatiques existe lors d'un traitement par les tétracyclines.

Allaitement

Les tétracyclines passent dans le lait maternel. La concentration de doxycycline dans le lait maternel atteint 30-40% de la concentration plasmatique maternelle; Vibraveineuse ne devrait donc pas être prescrit aux mères qui allaitent (cf. *Mises en garde et précautions / Utilisation en pédiatrie).*

Lorsque l'emploi de Vibraveineuse est indispensable, il faut renoncer à allaiter.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

L'effet de la doxycycline sur l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de grosses machines n'a pas été étudié. Il n'existe pas d'indices selon lesquels la doxycycline pourrait influencer directement ces aptitudes, mais des effets indésirables très rares (voir rubrique correspondante), qui diminuent parfois sévèrement ces capacités (p. ex. réactions anaphylactiques, hypertension intracrânienne, diplopie, etc.), peuvent apparaître sous traitement par la doxycycline.

Effets indésirables

On a observé les effets indésirables suivants chez des patients sous traitement par une tétracycline, y compris la doxycycline.

Les indications de fréquence correspondent aux incidences suivantes: *Très fréquent* (≥ 10%), *fréquent* (≥ 1% à < 10%), *occasionnel* (≥ 0,1% à < 1%), *rare* (≥ 0,01% à < 0,1%) et *très rare* (< 0,01%).

Infections

Rare: l'utilisation d'antibiotiques peut entraîner une croissance exagérée de germes non sensibles (mycoses, colite pseudomembraneuse). Un contrôle régulier du patient est donc indispensable. Lors de l'apparition d'un germe résistant, suspendre l'administration du médicament et instaurer un traitement approprié.

Circulation sanguine et lymphatique

Occasionnel: troubles de la coagulation sanguine et hématurie.

Rare: anémie hémolytique, thrombopénie, neutropénie, éosinophilie, lymphopénie, lymphadénopathie, lymphocytes atypiques et granulations toxiques dans les granulocytes.

Système immunitaire

Fréquent: réactions d'hypersensibilité, dont choc anaphylactique, anaphylaxie, réaction anaphylactoïde, purpura de Henoch-Schönlein, hypotension, péricardite, angiœdème, exanthème généralisé, exacerbation d'un lupus érythémateux systémique, dyspnée, maladie sérique, œdèmes périphériques, tachycardie et urticaire. Dans de rares cas, on a observé, après une injection intraveineuse, une réaction anaphylactoïde aiguë caractérisée par un collapsus, des douleurs thoraciques et une chute de la tension artérielle (voir *Mises en garde et précautions*).

Rare: syndrome DRESS (exanthème médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques).

Une allergie croisée complète existe à l'intérieur du groupe des tétracyclines.

Troubles endocriniens

Rare: après un traitement prolongé, on a parfois observé l'apparition dans la glande thyroïde de taches brunes à noirâtres visibles à l'examen microscopique; les examens de la fonction thyroïdienne n'ont pas révélé de modifications anormales.

Système nerveux

Fréquent: céphalées.

Rare: bombement des fontanelles et hypertension intra-crânienne bénigne chez l'adulte. Des symptômes tels que des céphalées, des vertiges, une fatigue et une diplopie peuvent être les premiers signes d'apparition d'une hypertension intracrânienne bénigne. Paresthésies, tachycardies, agitation et état anxieux. Dans des rares cas, des troubles ou la perte des sensations gustatives et olfactives ont été rapportés qui étaient réversibles dans quelques cas seulement et uniquement partiellement.

Troubles de l'oreille et du conduit auditif

Rare: acouphènes.

Troubles vasculaires

Rare: rougeur faciale.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent: nausée/vomissements.

Occasionnel: dyspepsie, inflammation de la muqueuse buccale et pharyngée, enrouement et cas isolés de langue noire villeuse.

Rare: douleurs abdominales, diarrhée, glossite, troubles de la déglutition, inappétence, modifications du goût, entérocolite, colite pseudomembraneuse, diarrhée due à C. difficile, modifications inflammatoires au niveau de la région anogénitale, souvent causées par une prolifération de souches de Candida, oesophagite et ulcérations oesophagiennes. Ces réactions ont été causées aussi bien par l'administration orale que parentérale de tétracyclines.

Troubles hépato-biliaires

Rare: anomalie de la fonction hépatique, hépatite, hépatotoxicité.

Troubles cutanés

Très fréquent: réaction de photosensibilisation (voir *Mises en garde et précautions*).

Fréquent: exanthèmes, y compris exanthèmes maculopapuleux et érythémateux.

Occasionnel: prurit.

Rare: dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, photo-onycholyse.

Troubles musculosquelettiques

Rare: arthralgie, myalgie.

Troubles rénaux et urinaires

Rare: élévation de l'urée sanguine (voir *Mises en garde et Précautions*). Des lésions rénales ont été rarement rapportées et mises en rapport avec l'administration de doxycycline, comme par ex. néphrite interstitielle, défaillance rénale aiguë et anurie.

Troubles au site d'administration

Rare: de légères irritations locales au point d'injection ont été rapportées. Quelques rapports font état de sensations de chaleur.

Surdosage

En cas de surdosage, arrêter la médication, traiter les symptômes et prendre les mesures de soutien qui s'imposent. La dialyse ne modifie pas la demi-vie sérique; elle ne serait donc pas utile pour traiter un cas de surdosage.

La prise unique par voie orale de doxycycline à une dose plusieurs fois supérieure à la dose thérapeutique n'a aucun caractère toxique aigu. Un risque de pancréatite existe toutefois lors de surdosage.

Propriétés/Effets

Code ATC: J01AA02

Vibraveineuse est une solution de doxycycline (principe actif de Vibraveineuse®) prête à l'emploi, pour injection ou perfusion intraveineuse.

La doxycycline, antibiotique du groupe des tétracyclines, exerce une activité bactériostatique, qui repose probablement sur l'inhibition de la synthèse des protéines. Vibraveineuse agit sur des germes Gram positif et Gram négatif. Pratiquement toutes les tétracyclines ont un spectre antimicrobien *in vitro* identique (voir tableau ci-après).

Spectre d'activité antibactérienne in vitro

(Les chiffres entre parenthèses renvoient à des remarques (voir plus loin) concernant le pouvoir pathogène des germes. Voir remarques 1 - 6).

Germes généralement sensibles (CMI ≤ 4 mg/l):

	CMI (mg/l); *CMI_{90} (mg/l) **moyennes ou intervalle	
		Rem.
Bactéries Gram positif		
Staphylococcus aureus	0,1*	(1), (2)
Streptococcus pneumoniae (Diplococcus pneum.)	0,19 - 3,1**	(2)
Bactéries Gram négatif		
Acinetobacter sp. calcoaceticus	3,2*	(2)
Actinomyces sp.	1,0*	(5)
Bacillus anthracis	0,12 - 5.0**	(5)
Bacteroides sp.	0,25 - >8**	
Borrelia burgdorferi	≤0,25 - 2**	
Borrelia recurrentis	1 - 10**	
Borrelia duttonii	1 - 10**	
Moraxella catarrhalis	0,25*	(2)
Brucella sp. (avec administration concomitante de streptomycine)	0,5 - 2,0**	
Campylobacter fetus (Vibrio fetus)	1,56*	
Chlamydia psittaci	0,03	
Chlamydia trachomatis	≤0,5*	
Clostridium sp.	0,1 - 6,2**	(5)

Francisella tularensis	2 - 10**	
Haemophilus influenzae	0,5*	(2)
Klebsiella pneumoniae	1 - >10**	
Leptotrichia sp. (Fusobacterium sp.)	0,1 - 25 **	(5)
Listeria monocytogenes	0,25 - 1,0 **	(5)
Neisseria gonorrhoeae	1,4*	(2)
Neisseria meningitidis	<1,0*	(5)
Rickettsiae sp.	1 - 10**	(6)
Vibrio cholerae (Vibrio comma)	1,4*	
Yersinia pestis	2 - 10**	
Autres bactéries pathogènes		
Mycoplasma pneumoniae	1,6	
Ureaplasma urealyticum	0,05 - 0,2**	

Bactéries pathogènes partiellement sensibles et de sensibilité intermédiaire (CMI > 4 - < 16 mg/l):

	CMI (mg/l); *CMI_{90} (mg/l) **moyennes ou intervalle	
		Rem.
Bactéries Gram positif		
Streptococcus pyogenes	0,19 - 50**	(2), (3), (4)
Streptococcus faecalis	<0,19 - ≥125**	(2),(3)
Bactéries Gram négatif		
Enterobacter aerogenes (Aerobacter aerogenes)	6,3 - 50**	(2)
Escherichia coli	5 - >10**	(2)

Klebsiella sp.	1 - >300**	(2)
Shigella sp.	5 - >10**	(2)

Germes cliniquement sensibles ou de sensibilité intermédiaire, mais ne pouvant pas être cultivés ou seulement avec difficulté:

	CMI (mg/l); *CMI_{90} (mg/l) **moyennes ou intervalle	
		Rem.
Leptospira		
Treponema pallidum		(5)
Treponema pertenue		(5)
Plasmodium falciparum (souches résistantes à la chloroquine)		

Bactéries résistantes (CMI ≥ 16 mg/l)

Proteus sp., Pseudomonas sp., nombreuses espèces de Klebsiella/Enterobacter, Providencia sp.

Remarques

(1) Les tétracyclines ne sont pas les antibiotiques de première intention pour le traitement de tous types d'infections à staphylocoques.

(2) Vibraveineuse n'est indiqué que pour le traitement d'infections dues à des germes sensibles. Il est donc recommandé de procéder à un test bactériologique ainsi qu'à une vérification en culture, car bon nombre de ces germes s'avèrent résistants aux tétracyclines.

(3) Streptococcus sp.

Streptococcus pyogenes et Streptococcus faecalis sont partiellement résistants aux tétracyclines. Le traitement avec Vibraveineuse ne devrait être commencé que si le test bactériologique révèle un germe sensible.

(4) La pénicilline est habituellement l'antibiotique de première intention lors d'une infection des voies respiratoires supérieures due à un streptocoque bêta-hémolytique du groupe A, de même que pour la prévention du rhumatisme articulaire aigu.

(5) Lorsque la pénicilline est contre-indiquée, elle peut être remplacée par Vibraveineuse.

(6) Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, fièvre typhoïde, fièvre Q, rickettsial pox et fièvres à tiques.

Pour évaluer la sensibilité à la doxycycline, on peut utiliser la méthode de dilution ou la méthode de diffusion par disque, avec des techniques standard comme par exemple celles que recommande le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Les résultats des tests standard de dilution ou de diffusion par disque devraient être interprétés en fonction des critères suivants:

	sensible	inter-médiaire	résistant
Test de dilution:			

Concentrations inhibitrices	≤ 4 µg/ml	8 µg/ml	≥ 16 µg/ml
Test de diffusion (disques avec 30 µg de doxycycline):			
Diamètre de la surface d'inhibition	≥ 16 mm	13 - 15 mm	≤ 12 mm

Les souches de sensibilité intermédiaire sont sensibles à une posologie élevée ou lorsque l'infection est limitée à des tissus ou des liquides dans lesquels l'antibiotique atteint des concentrations élevées.

La sensibilité des micro-organismes à la doxycycline devrait être testée. Il s'est avéré, lors de tests *in vitro*, que la doxycycline était efficace contre certaines souches résistantes à d'autres tétracyclines.

Résistance

Bien que les tétracyclines soient aussi actives in vitro contre certaines souches de Acinetobacter, Bacteroïdes, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli et Klebsiella, un grand pourcentage des souches de ces organismes est résistant. Presque toutes les souches de Proteus, Serratia et Pseudomonas aeruginosa sont résistantes aux tétracyclines.

Bien que les tétracyclines soient actives in vitro et in vivo contre certaines souches de staphylocoques et de streptocoques, on rapporte une résistance croissante de ces organismes aux tétracyclines.

Pharmacocinétique

Absorption

Après la perfusion d'une dose unique de 100 mg de doxycycline (concentration: 0,4 mg/ml) sur une heure à des volontaires sains, on a mesuré une concentration sérique maximale de 2,5 µg/ml en moyenne; après la perfusion d'une dose unique de 200 mg de doxycycline (concentration:0,4 mg/ml) sur deux heures à des volontaires sains, on a mesuré une concentration sérique maximale de 3,6 µg/ml en moyenne.

Distribution

Environ 90% de la doxycycline est liée aux protéines plasmatiques.

La doxycycline est hautement liposoluble et son affinité pour le calcium est faible. Le volume de distribution est de 0,75 l/kg.

Les tétracyclines diffusent dans la plupart des tissus, y compris les muqueuses sinusales, et des liquides corporels, y compris le liquide pleural, les sécrétions bronchiques, les expectorations, la salive, le liquide d'ascite, le liquide synovial, le liquide lacrymal et le corps vitré, les liquides séminal et prostatique.

La doxycycline diffuse également dans la bile où la concentration peut être 5-15 fois supérieure à la concentration plasmatique.

Les tétracyclines s'accumulent dans les cellules réticulo-endothéliales du foie, de la rate et de la moelle osseuse, dans l'os, dans la dentine et l'émail des dents en formation.

Dans le liquide céphalorachidien, la concentration n'atteint que 10-30 % de la concentration plasmatique.

Les tétracyclines passent la barrière placentaire.

La doxycycline est excrétée dans le lait maternel; on y mesure des concentrations égales à 30 -40% de la concentration plasmatique maternelle.

Métabolisme

La doxycycline n'est pas métabolisée. Après avoir été éliminée dans la bile, elle est inactivée par formation de chélats dans l'intestin.

Elimination

La demi-vie de la doxycycline est d'environ 16 heures après l'absorption d'une dose unique et d'environ 23 heures après l'absorption de doses multiples. La doxycycline est concentrée dans le foie et excrétée par voie biliaire vers l'intestin d'où elle peut être réabsorbée (circulation entéro-hépatique). La doxycycline passe par le foie et se concentre dans la vésicule biliaire.

La doxycycline est excrétée dans l'urine et les fèces sous une forme biologiquement active, à des concentrations élevées (Q_0 = 0,7). Au cours des 48 heures qui suivent la prise d'une dose unique, environ 20% de la dose administrée est retrouvée inchangée dans l'urine et environ 30% dans les fèces.

Lorsque la fonction rénale est normale (clairance de la créatinine égale à 75 ml/min. env.), environ 40% de la doxycycline administrée est éliminée par voie rénale dans les 72 heures.

Cinétique pour certains groupes de patients

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min.), l'élimination rénale de la doxycycline administrée peut chuter de 40% en 72 heures à 1-5% en 72 heures.

La demi-vie d'élimination sérique est similaire chez les patients ayant une fonction rénale normale et chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale. Dans les études effectuées à ce jour, aucune accumulation de doxycycline n'a été observée chez les patients insuffisants rénaux lorsque le médicament est administré à la dose usuelle. La doxycycline peut donc être prescrite à dose normale aux patients insuffisants rénaux.

Dialyse

Une hémodialyse ou une dialyse péritonéale ne modifie pas la demi-vie sérique de la doxycycline.

Troubles de la fonction hépatique

On ne possède pas de données pharmacocinétiques de patients dont la fonction hépatique est perturbée.

Gériatrie

On ne possède pas de données pharmacocinétiques de patients âgés.

Pédiatrie

On ne dispose pas de données pharmacocinétiques chez les enfants. La doxycycline n'est recommandée que pour les enfants de plus de 8 ans.

Données précliniques

Aucune étude animale à long terme n'a été conduite pour évaluer le potentiel carcinogène de la doxycycline. Des études sur deux antibiotiques apparentés, l'oxytétracycline et la minocycline, ont toutefois prouvé l'existence d'une activité oncogénique (tumeur surrénale et hypophysaire, respectivement tumeur thyroïdienne) chez le rat.

Bien qu'aucune étude n'ait été effectuée sur la mutagénicité de la doxycycline, on a également rapporté des résultats positifs pour des antibiotiques apparentés (tétracycline, oxytétracycline) dans des essais sur des cellules de mammifères *in vitro*.

Les expérimentations animales ont révélé que les tétracyclines diffusent à travers la barrière placentaire et peuvent être mises en évidence dans les tissus fœtaux. Elles peuvent avoir des effets nocifs pour le fœtus en développement et être mises, dans une certaine mesure, en corrélation avec un ralentissement du développement du squelette fœtal. On a également observé des signes d'embryotoxicité chez des animaux traités par une tétracycline durant la première partie de la gestation.

Des doses orales allant jusqu'à 250 mg de doxycycline par kg et par jour n'ont pas eu d'effet manifeste sur la fertilité des rates. L'effet sur la fertilité mâle n'a pas été étudié.

Remarques particulières

Incompatibilités

Vibraveineuse n'est pas compatible avec la solution de Ringer.

Influence sur les méthodes de diagnostic

L’élimination de la PVP peut provoquer des réactions faussement positives aux tests réalisés par ex. avec les bandelettes réactives suivantes: Albustix "Ames", Uristix "Ames", Labstix "Ames", Urei, Combur tests.

Tests de mesure de la glucosurie

Bien que l'on sache que les tétracyclines ont rendu faussement positifs les résultats du test de mesure de la glucosurie par la méthode du sulfate de cuivre (réactif de Bénédict, Clinitest®), l'effet a pu être provoqué par l'acide ascorbique contenu dans les préparations parentérales de tétracyclines. Il est également établi que les tétracyclines rendent faussement négatifs les résultats du test de mesure de la glucosurie avec les réactifs à la glucose oxydase (p. ex. Clinistix®, Tes-Tape®).

Autres tests de laboratoire

Les tétracyclines interfèrent, de manière générale, avec la détermination fluorométrique des taux de catécholamines urinaires (valeurs faussement élevées).

Conservation

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage

Conserver Vibraveineuse au réfrigérateur, à des températures comprises entre 2 et 8 °C. Le médicament ne doit pas être exposé à la lumière solaire directe ou à une chaleur excessive; il ne doit pas non plus être congelé.

La solution est de couleur jaune-brun (au max n° 12 sur l'échelle de couleur Gardner). Une couleur plus foncée de la solution peut signifier une perte d'activité; les solutions ayant changé de couleur ne devraient plus être utilisées.

Tenir hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

La solution de Vibraveineuse, spécialement destinée à l'injection intraveineuse, ne doit pas être injectée par voie intramusculaire ou sous-cutanée; éviter l'injection paraveineuse.

La perfusion est de durée variable en fonction de la dose (100 à 200 mg par jour), mais dure normalement de 1 à 4 heures. La durée minimum de perfusion recommandée pour une dose de 100 mg (solution de 0.5 mg/ml) est d'une heure.

Une administration rapide du produit doit être évitée. La durée d'une injection i.v. ne doit pas être inférieure à 2 minutes pour 100 mg de doxycycline.

Vibraveineuse peut être injecté directement dans une veine ou dans un tube de perfusion contenant un soluté compatible (voir ci-après). La solution contenue dans l'ampoule peut aussi être mélangée à l'avance avec le soluté de perfusion, à condition que le soluté - fraîchement préparé et à l'abri de la lumière du soleil - soit utilisé dans les 24 heures qui suivent sa préparation.

Les solutés suivants sont appropriés: solution isotonique stérile de chlorure de sodium, et solution de glucose 5%, 10% ou 20%.

Il est déconseillé d'adjoindre d'autres médicaments à la solution contenue dans les ampoules ou aux solutés pour perfusion contenant Vibraveineuse.

Numéro d’autorisation

36'829 (Swissmedic)

Présentation

Ampoules (5 ml) à 100 mg: 5 (A)

Titulaire de l’autorisation

Pfizer AG, Zürich.

Mise à jour de l’information

Novembre 2013

LLD V004